

L'OBSERVANCE AU TRAITEMENT DE LONGUE DURÉE : le cas particulier de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein

V. BLERET (1), J. COLLIGNON (2), Ph. COUCKE (3), P. CUSUMANO (4), J. DESREUX (1), Ph. HERMAN (5),
G. JERUSALEM (6), S. MAWEJA (7), N. REMACLE (4), A. RORIVE (2), E. LIFRANGE (8)

RÉSUMÉ : L'objectif de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein est d'atteindre en pratique quotidienne, une efficacité comparable à celle obtenue au cours des études cliniques. Malgré l'efficacité démontrée de l'hormonothérapie, la compliance constitue un défi majeur et un problème multidimensionnel. Une meilleure compréhension des raisons de cette non-compliance aiderait à mieux identifier les patientes à risque et à développer des interventions capables d'améliorer l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante. C'est dans ce but que nous avons entrepris une revue de la littérature des six dernières années (Pub Med 2003-2006).

MOTS-CLÉS : *Compliance - Hormonothérapie - Cancer du sein - Etude CARIATIDE*

ADHERENCE TO LONG-TERM MEDICATION :
THE PARTICULAR CASE OF THE ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY
FOR BREAST CANCER

SUMMARY : The aim of adjuvant hormone therapy for breast cancer is to reach, in daily practice, an efficacy similar to that obtained in clinical trials. In spite of the demonstrated efficacy of hormone therapy, compliance represents a major challenge and a multidimensional problem. A better understanding of the reasons underlying non-compliance would help identify the patients at higher risk and would permit the implementation of strategies to improve compliance to adjuvant hormone therapy. With this in mind, we undertook a review of the recent literature on the topic (Pub Med 2003-2009).

KEYWORDS : *Adherence - Endocrine therapy - Breast cancer - CARIATIDE study*

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent; il est responsable de 3% des décès dans la population féminine. En effet, chaque année, en Europe, plus de 430 000 femmes sont atteintes d'un cancer du sein dont les ¾ expriment des récepteurs hormonaux. Au cours des dernières décennies, les traitements par hormonothérapie adjuvante n'ont cessé d'accroître leur efficacité et ils ont largement contribué à diminuer le taux de récurrences locales et systémiques (1-2).

L'histoire naturelle du cancer du sein hormonosensible présente de plus en plus de similitudes avec celle des affections chroniques non néoplasiques : la durée des hormonothérapies adjuvantes initialement prescrites (5 ans), la tendance à la poursuite de ces traitements au-delà de 5 ans en présence de certains facteurs pronostiques («extended therapy» pouvant aller jusqu'à 10 ans de traitement adjuvant dans le cadre d'études spécifiques) et, l'utilisation des différentes lignes d'hormonothérapies successivement efficaces, en cas de récurrences, permettent de maintenir bon nombre de nos patientes en rémission de longue durée.

Malgré une efficacité prouvée de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein, les médecins sont confrontés au phénomène de «non-observance» soit par arrêt prématuré, soit par prise incorrecte de la médication. Cette «non-observance» constitue un phénomène commun pour les maladies chroniques (HTA, diabète, hypercholestérolémie, ostéoporose, HIV, ...). Comme le disait Charles Everett Koop «drugs don't work in patients who don't take them», ce qui pourrait se traduire par «un médicament ne peut pas être efficace chez quelqu'un qui ne le prend pas» ... et l'on peut ajouter «grève inutilement le budget des soins».

La littérature internationale suggère qu'à la fin de la première année de prescription d'une hormonothérapie pour cancer du sein, 25% des femmes ont déjà arrêté leur médication et qu'au bout de 3 ans, près de 50% des patientes ne prennent plus le traitement prescrit (3-4).

En Belgique, une étude menée par les mutualités libres auprès d'un échantillon de 1.470 patientes sous tamoxifène entre janvier 2002 et décembre 2005 a montré une situation plus favorable avec un taux de non-compliance au traitement de 6,5% des patientes à moins d'un an (360 jours), de 15% à plus de deux ans (814 jours) et de 32,8% à 3 ans (Fig. 1) (5).

Les problèmes de compliance au traitement se posent également dans le cadre d'essais cliniques. Plusieurs essais randomisés entre tamoxifène et inhibiteur de l'aromatase (IA) ont été

(1) Chef de Clinique associé, (4) Consultant, (5) Chef de Service adjoint, (8) Chef de Service, Service de Sénologie CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique associé, (6) Chef de Service, Service d'Oncologie CHU de Liège.

(3) Chef de Service, Service de Radiothérapie CHU de Liège.

(7) Chef de Clinique associé, Service de Chirurgie CHU de Liège.

menés ces dernières années, dont l'étude ATAC (6.241 patientes, tamoxifène *vs* anastrozole). Celle-ci a montré un taux d'abandon du traitement à 47 mois de 28% pour le tamoxifène et de 24% pour l'anastrozole. (1) L'étude IES (4.742 patientes, tamoxifène *vs* exemestane) fournit des taux d'abandon à 36 mois de 15,5% pour l'exemestane et de 12,7% pour le tamoxifène. (6) Enfin, l'étude MA-17 compara IA et placebo (5.157 patientes, letrozole *vs* placebo après 5 ans de tamoxifène) et a révélé, après 24mois, des taux d'abandon de 9,9% pour le letrozole et de 9,8% pour le placebo (7).

Les taux de compliance observés en Belgique en situation de prescription hors études cliniques sont proches de ceux rapportés dans les essais randomisés. Si les taux de compliance étaient moins favorables hors études cliniques, ils compromettraient sérieusement le bénéfice thérapeutique attendu sur base des résultats des essais randomisés.

FACTEURS AVEC IMPACT SUR LA COMPLIANCE

Un certain nombre de facteurs sont connus pour influencer la compliance des patients traités pour maladie chronique quelle que soit la nature de celle-ci; ils peuvent être répartis en plusieurs catégories :

- a) facteurs démographiques (race, sexe, âge, revenus, niveau d'étude, ...);
- b) facteurs sociaux (situation personnelle, situation familiale, réseau social et capacité à communiquer ou non au sein de ce réseau);
- c) facteurs émotionnels (angoisse, dépression, honte, capacité à exprimer ses sentiments, ...);
- d) caractéristiques de la maladie (symptômes, durée, gravité objective ou subjective, invalidité ou incapacité associée, ...);
- e) caractéristiques du traitement (complexité, quantité de médicaments à prendre, effets secondaires, durée, coût, ...);
- f) caractéristiques du prescripteur (relation et communication entre médecin et patient);
- g) caractéristiques du patient (balance personnelle entre les effets positifs escomptés à long terme et les effets secondaires acceptables à court terme, attentes du patient, compréhension de sa maladie,...) (3-8-9-10).

A cette liste non-exhaustive, peuvent être ajoutés des facteurs plus spécifiques au traitement hormonal du cancer du sein :

- a) un âge extrême (patientes très jeunes ou très âgées);

- b) un sentiment d'angoisse ou de honte (variables liées au patient);
- c) la vie en couple (effets secondaires sexuels),
- d) l'initiation de nouveau traitement pendant l'hormonothérapie;
- e) une hospitalisation prolongée durant la première année de traitement;
- f) une absence de consultation d'oncologie avant l'initiation du traitement hormonal;
- g) une conception neutre ou négative de l'utilité du traitement;
- h) la présence d'effets secondaires graves dès le début du traitement (variables liées au traitement);
- i) des antécédents de mastectomie, d'envahissement ganglionnaire massif, ou de chimiothérapie (variables liées à la maladie). (3- 4-11-12-13-14).

Pour les prestataires de soins, il est important de pouvoir identifier les patientes à risque accru de non compliance au traitement prescrit afin de les suivre de manière plus intensive et de mener des actions ciblées pour encourager l'observance thérapeutique.

COMMENT FAVORISER LA COMPLIANCE AU TRAITEMENT

Différentes approches visent à améliorer la compliance en cas de traitement chronique. Elles peuvent être réparties en différentes catégories :

- a) interventions techniques axées sur la simplification du traitement (diminution du nombre de comprimés ou du nombre de prises journalières, utilisation de conditionnements avec calendrier ou de «pill organizer» ...) et sur l'accessibilité au soins de santé (consultation de suivi adaptées et programmées, présence d'infirmières coordinatrices, ...);
- b) interventions comportementales qui sont des rappels du traitement (courrier postal, appels téléphoniques, mails, visites à domicile, surveillance de la prise du traitement par des calendriers ou des carnets, soutiens, récompenses, ...);
- c) interventions éducatives qui visent à l'amélioration des connaissances de la maladie et du traitement par le patient et son environnement (éducation individuelle ou par groupe, documents écrits ou audio-visuels, ...);
- d) et, finalement, interventions multifactorielles ou complexes résultant de l'association de plusieurs approches.

Malheureusement ces interventions, moins efficaces en cas de traitement chronique qu'en cas de traitement court, nécessitent un travail

important, difficile à concilier avec la pratique clinique de routine (15-17).

En Belgique, l'étude menée par les mutualités libres a mis en évidence, dans les courbes de compliance, un abandon important dès les premiers mois de prescription (Fig. 1).

L'étude CARIATIDE (Compliance of Aromatase Inhibitor Assessment In Daily practice through Educational approach) (18), faite à l'initiative d'Astra Zeneca, est une étude multicentrique à laquelle nous avons récemment participé et dont le premier objectif est d'évaluer la faisabilité d'un accompagnement des patientes au cours de la première année de traitement par l'envoi régulier de lettres d'information. Le second objectif est d'évaluer l'impact de ce type de démarche sur l'amélioration de la compliance à l'hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase après cancer du sein. Cette étude observationnelle a recruté 2.758 femmes issues de 350 centres, répartis dans 18 pays. Elle s'adressait à des femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein hormonosensible à un stade précoce. Les patientes ont été randomisées en deux groupes : le premier reçoit un traitement standard par IA alors que le second reçoit, en plus de ce traitement standard, un support éducationnel sous forme de brochures. Les principaux objectifs étaient d'établir un profil d'adhérence au traitement, d'identifier les facteurs de risque de non compliance, de préciser les motifs d'interruption et d'évaluer l'impact de l'éducation des patientes sur l'adhérence au traitement. Le recrutement a été clôturé en février 2009 et l'étude prendra fin en mars 2011 (suivi de 2 ans).

DISCUSSION

Les patientes bénéficiant d'une hormonothérapie pour cancer mammaire sont généralement considérées comme hautement compliantes au traitement vu le caractère de la maladie, ainsi que l'efficacité et la simplicité du traitement, lequel bénéficie d'un relativement bon profil de tolérance. En réalité, l'hormonothérapie du cancer du sein n'échappe pas au défaut de compliance rencontré dans les traitements médicamenteux oraux de nombreuses maladies chroniques. Les données les plus alarmantes montrent un arrêt du traitement hormonal dans 50% des cas après 3 ans. Ce problème d'adhérence à l'hormonothérapie adjuvante met en exergue le caractère bi-modal de la prise en charge des cancers mammaires : d'une part, un mode «suivi aigu» regroupant la chirurgie, la chimiothérapie et

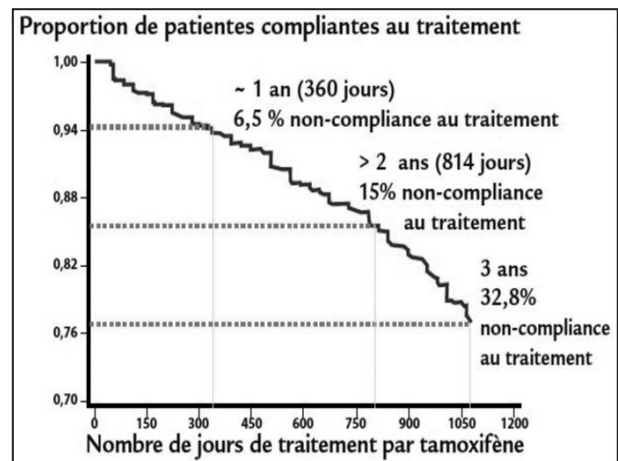


Figure 1. Compliance thérapeutique d'un échantillon de 1470 femmes chez qui on a instauré un traitement par tamoxifène entre janvier 2002 et décembre 2005. Mutualités libres, septembre 2008 (5).

la radiothérapie et, d'autre part, un mode de «prise en charge chronique» pour la prévention des récurrences, basé sur l'hormonothérapie. Il soulève également la problématique du rapport coût/bénéfice des traitements hormonaux adjuvants : après l'avènement du tamoxifène, dans les années 70, l'arrivée des IA, depuis les années 90, a apporté des bénéfices thérapeutiques supplémentaires pour un coût sans cesse croissant (environ 1.000 euros pour 5 ans de tamoxifène vs 8.000 euros pour 5 ans d'IA).

CONCLUSION

Devant cette problématique double, thérapeutique et économique, il est primordial de s'assurer de la parfaite compliance des patientes au traitement en identifiant au mieux les sujets à risque (manque de compréhension du risque lié à la maladie, manque de compréhension des bénéfices liés au traitement, âges extrêmes, effets secondaires, classe socio-économique pauvre, manque de communication patient-médecin, coût du traitement, problèmes psychologiques et, surtout, dépression) et en améliorant la compliance par un accès facilité aux soins, un rappel régulier et une simplification du traitement (collaboration de l'entourage, courrier, contacts téléphoniques, ...), une prise en charge des effets secondaires, une éducation des patientes (aux caractéristiques de la maladie, aux risques-bénéfices du traitement, et à l'utilisation correcte des médicaments).

C'est à cette condition que les patientes pourront pleinement bénéficier des avancées de l'hormonothérapie adjuvante du cancer mam-

maire et que la société pourra au mieux gérer ses dépenses en soins de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Howell A, Cuzick J, Baum L, et al.— Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005, **365**, 60-62.
2. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF, et al.— Survival and safety of exemestane *versus* tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Examestane Study) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **369**, 559-570.
3. Partridge AH, La Fountain A, Mayer E, et al.— Adherence to Initial Adjuvant Anastrozole Therapy among Women with Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 556-562.
4. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, et al.— Non-adherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 602-606.
5. Observance d'un traitement de longue durée : un grand défi pour le médecin et la patiente. *Mutualités Libres*, Septembre 2008.
6. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al.— Intergroup Examestane Study: a randomized trial of exemestane after 2 to 3 years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1081-1092.
7. Goss PE, Ingle JL, Martino S, et al.— A randomised trial of letrozol in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1793-1802.
8. Osterberg L, Blaschke T.— Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 487-497.
9. Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, et al.— Patient adherence to medical treatment : a review of reviews. *BMC Health Services Research*, 2007, **7**, 55-58.
10. Alliotta SL, Vlasnik JJ, Delor B.— Enhancing adherence to long-term medical therapy, a new approach to assessing and treating patients. *Adv Therapy*, 2004, **21**, 214-231.
11. Chlebowski RT, Geller ML.— Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology*, 2006, **71**, 1-9.
12. Kahn KL, Schneider EC, Malin JL et al.— Patient-centred experiences in breast cancer. Predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care*, 2007, **45**, 431-439.
13. Owusu C, Buist DS, Field TS, et al.— Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 549-555.
14. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, et al.— Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 3445-3451.
15. Simpson RJ.— Challenges for improving medication adherence *JAMA*, 2006, **296**, 2614-2616.
16. Kripalini S, Yao X, Haynes RB.— Intervention to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med*, 2007, **167**, 540-550.
17. Krousel-Wood W, Hyre A, Muntner P, et al.— Methods to improve medication adherence in patients with hypertension : current status and future directions. *Cur Opin Cardiol*, 2005, **20**, 296-300.
18. Neven P, Markopoulos C, Tanner L, et al.— The CARIA-TIDE Study : evaluation of the impact of educational material on the compliance and persistence rates to adjuvant aromatase inhibitor medication in postmenopausal breast cancer patients. ECCO 15-34th ESMO Multidisciplinary Congress 20-24 September 2009, Berlin, Germany. Abstract id. 5.134.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr E. Lifrang, Service de Senologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.